

**OPTIMASI TABLET *SUSTAINED RELEASE* TEOFILIN
DENGAN MENGGUNAKAN KOMBINASI MATRIKS
HIDROKSIPROPIL METILSELULOSA (HPMC) DAN
*XANTHAN GUM***



**Disusun sebagai salah satu syarat menyelesaikan Program Studi Strata I
pada Fakultas Farmasi**

Oleh:

MAYA LAELA MARDHIYAH

K 100 140 126

**PROGRAM STUDI FARMASI
FAKULTAS FARMASI
UNIVERSITAS MUHAMMADIYAH SURAKARTA
2018**

HALAMAN PERSETUJUAN

**OPTIMASI TABLET *SUSTAINED RELEASE* TEOFILIN DENGAN
MENGUNAKAN KOMBINASI MATRIKS HIDROKSIPROPIL
METILSELULOSA (HPMC) DAN *XANTHAN GUM***

PUBLIKASI ILMIAH

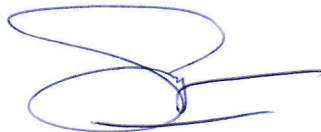
oleh:

MAYA LAELA MARDHIYAH

K 100 140 126

Telah diperiksa dan disetujui untuk diuji oleh:

Dosen Pembimbing



Suprpto, M.Sc., Apt.

NIK.869

HALAMAN PENGESAHAN

**OPTIMASI TABLET *SUSTAINED RELEASE* TEOFILIN DENGAN
MENGUNAKAN KOMBINASI MATRIKS HIDROKSIPROPIL
METILSELULOSA (HPMC) DAN *XANTHAN GUM***

OLEH

MAYA LAELA MARDHIYAH

K 100 140 126

**Telah dipertahankan di depan Dewan Penguji
Fakultas Farmasi
Universitas Muhammadiyah Surakarta
Pada Hari Jum'at, 11 Juli 2018
dan dinyatakan telah memenuhi syarat**

Dewan Penguji:

1. Gunawan Setiyadi, M.Sc., Apt.

(Ketua Dewan Penguji)

(.....)

2. Teguh Imanto, M.Farm., Apt.

(Anggota I Dewan Penguji)

(.....)

3. Suprpto, M.Sc., Apt.

(Anggota II Dewan Penguji)

(.....)

Dekan,



Aziz Saifudin, Ph.D., Apt.

NIK. 956

PERNYATAAN

Dengan ini saya menyatakan bahwa dalam publikasi ilmiah ini tidak terdapat karya yang pernah diajukan untuk memperoleh gelar kesarjanaan di suatu perguruan tinggi dan sepanjang pengetahuan saya juga tidak terdapat karya atau pendapat yang pernah ditulis atau diterbitkan orang lain, kecuali secara tertulis diacu dalam naskah dan disebutkan dalam daftar pustaka.

Apabila kelak terbukti ada ketidakbenaran dalam pernyataan saya di atas, maka akan saya pertanggungjawabkan sepenuhnya.

Surakarta, 3 Agustus 2018

Penulis



MAYA LAELA MARDHIYAH

K100140126

OPTIMASI TABLET *SUSTAINED RELEASE* TEOFILIN DENGAN MENGGUNAKAN KOMBINASI MATRIKS HIDROKSIPROPIL METILSELULOSA (HPMC) DAN *XANTHAN GUM*

Abstrak

Teofilin memiliki waktu paruh eliminasi 3-6 jam serta memiliki jendela terapi yang sempit yaitu 5-20 µg/ mL. Pembuatan formula teofilin lepas lambat diharapkan menghasilkan kadar teofilin dalam darah yang stabil dan seragam. Tujuan penelitian ini adalah untuk mengetahui pengaruh kombinasi matriks hidroksipropil metilselulosa (HPMC) dan *xanthan gum* (XG) terhadap sifat fisik, pola pelepasan, serta mendapatkan formula optimum yang mengikuti pola pelepasan orde nol. Formulasi teofilin lepas lambat dilakukan dengan menggunakan sistem matriks yaitu HPMC dan XG. Formula tablet lepas lambat teofilin didapatkan dengan menggunakan program *simplex lattice design* (SLD) dengan dua komponen yaitu HPMC (A) dan XG (B) sehingga diperoleh 5 formula yaitu F1 (100 mg dan 50 mg), F2 (87,5 mg dan 62,5 mg), F3 (50 mg dan 100 mg), F4 (75 mg dan 75 mg), F5 (62,5 mg dan 87,5 mg). Respon yang diukur adalah kecepatan alir, sudut diam, keseragaman bobot dan kandungan, kekerasan, kerapuhan, dan kecepatan disolusi. Berdasarkan sifat fisik pada kelima formula, diketahui bahwa tablet telah memenuhi syarat sifat fisik tablet lepas lambat. *Xanthan gum* merupakan faktor yang paling dominan dalam meningkatkan kecepatan alir tablet dan kekerasan tablet. Pelepasan obat dilakukan secara *in vitro* dengan menggunakan uji disolusi, berdasarkan evaluasi pelepasan obat diperoleh bahwa semakin besar komposisi HPMC maka pelepasan obat semakin sedikit. Berdasarkan perhitungan *design expert* diperoleh formula optimum yaitu HPMC : XG (67,53 mg : 82,47 mg).

Kata kunci: teofilin, tablet lepas lambat, HPMC, XG, SLD

Abstract

Theophylline has 3-6 hours half-life of elimination and has a narrow therapeutic window of 5-20 µg / mL . The formation of theophylline formula is expected to produce a stable theophylline levels in the blood that is stable and uniform. The purpose of this research is to know the effect of hydroxypropyl methylcellulose (HPMC) and xanthan gum (XG) matrix combination on physical properties, release pattern, and to get optimum formula that follow zero-order release pattern. Theophylline formulation was performed slowly using a matrix system of HPMC and XG. Formulas of slow release tablets of theophylline

were obtained by using a simplex lattice design (SLD) program with two components: HPMC (A) and *xanthan gum* (B) to obtain F1 formulas (100 mg and 50 mg), F2 (87.5 mg and 62.5 mg), F3 (50 mg and 100 mg), F4 (75 mg and 75 mg), F5 (62.5 mg and 87.5 mg). The measured response is flow velocity, angle of repose, uniformity of weight and content, hardness, friability, and dissolution. Based on the physical properties of the five formulas, it is known that the tablet has met the physical properties of the tablet. Xanthan gum is the most dominant factor in increasing tablet flowability and tablet hardness. The drug release was performed in vitro by using dissolution test, based on drug release evaluation it was found that the greater composition of HPMC, the less drug release. Based on expert design calculation, the optimum formula is HPMC: XG (67,53 mg: 82,47 mg).

Key word: theophylline, *sustained release*, HPMC, XG, SLD.

1. PENDAHULUAN

Teofilin merupakan salah satu obat asma, teofilin memiliki waktu paruh eliminasi relatif pendek, dan memiliki jendela terapi yang sempit yaitu 5-20 µg/ mL, teofilin mudah larut dalam media cair, serta memiliki dosis lazim yang relatif kecil yaitu 130 mg – 150 mg (BPOM, 2008), sehingga teofilin cocok untuk dibuat dalam formulasi tablet lepas lambat. Sediaan tablet konvensional dapat menyebabkan pasien mengonsumsi obat secara berulang dalam sehari, dengan adanya formulasi sediaan lepas lambat dapat memperpanjang durasi aksi obat termasuk meningkatkan efek terapi, sehingga dapat meningkatkan kepatuhan pasien karena frekuensi penggunaan obat oleh pasien dapat berkurang dan menurunkan terjadinya kemungkinan efek samping obat (Chaudhary *et al.*, 2012).

Salah satu sistem yang digunakan dalam formulasi sediaan tablet lepas lambat adalah sistem matriks, sistem matriks ini dibagi menjadi dua jenis yaitu matriks hidrofilik dan matriks hidrofobik (Collet and Mareton, 2002). Polimer hidrofilik banyak digunakan dalam pembuatan tablet sediaan lepas lambat secara per oral. Contoh polimer turunan sintetik selulosa diantaranya etil selulosa (EC), hidroksipropil metilselulosa (HPMC), sodium karboksi metilselulosa (NaCMC), polimetil metakrilat, dan bahan-bahan yang ada di alam seperti *xanthan gum* (XG), guar gum, kitosan telah banyak digunakan dalam penelitian. Matriks hidrofilik

mengatur kecepatan pelepasan obat dengan mekanisme mengembang dan mengalami erosi (Gohel and Panchal, 2002).

Hidroksipropil metilselulosa dapat membentuk lapisan gel setelah berinteraksi dengan air, lapisan gel yang terbentuk akan menghambat pelepasan obat dari sediaan tablet lepas lambat. Keuntungan penggunaan HPMC adalah kemampuannya membentuk lapisan gel ketika berinteraksi dengan air, hal ini dapat memperpanjang masa pelepasan obat karena matriks akan sulit terkikis (Iskandarsyah *et al.*, 2010). Adapun kekurangan HPMC adalah memiliki sifat alir yang kurang baik (Bolhuis and Chowhan, 2016). *Xanthan gum* memiliki sifat mudah larut air (Jackson and Ofoefule, 2011), serta memiliki potensial untuk digunakan sebagai bahan pembawa obat karena memiliki sifat mudah mengalir, tidak mudah bereaksi (Bhardwaj *et al.*, 2000). Kombinasi dua matriks antara HPMC dan XG diharapkan dapat menghasilkan sediaan tablet *sustained release* dengan pola pelepasan obat yang mengikuti kinetika orde nol dan menghasilkan sediaan tablet *sustained release* dengan sifat fisik sesuai persyaratan.

2. METODE

2.1 Alat dan Bahan

Alat-alat yang digunakan pada penelitian ini adalah alat-alat gelas (*pyrex*), timbangan analitik (Ohaus), oven (memmert), ayakan 10 dan 12 mesh, volumenometer (Dual Tapped Density 22), corong *stainless* pengukur sifat alir, LIH-1 *tablet hardness tester* (Vanguard Pharmaceutical Machinery, Inc. USA), LIC-2 *tablet friability tester* (Vanguard Pharmaceutical Machinery, Inc. USA), mesin tablet (Korsch EK-0), pH meter (Ohaus Starter 3100), RC-6D *dissolution tester* (Vanguard Pharmaceutical Machinery Inc.), spektrofotometer thermo scientific (Genesys 10S UV-Vis), stopwatch. Bahan-bahan yang digunakan adalah teofilin (PT. BRATACO), hidroksipropil metilselulosa (Pharmaceutical grade), *xanthan gum* (Pharmaceutical grade), magnesium stearat (Pharmaceutical grade), laktosa (Pharmaceutical grade), kalium dihidrogenfosfat pro analysi (Merck), natrium hidroksida pro analysi (Merck) dan aquadest bebas CO₂.

2.2 Jalannya Penelitian

2.2.1 Formula tablet teofilin lepas lambat

Perlakuan yang digunakan dalam penelitian ini adalah dengan menggabungkan dua faktor berupa HPMC dan XG, dengan menggunakan dua level berupa level atas dan level bawah. Penentuan level dari dua faktor tersebut berdasarkan rentang batas masing-masing bahan dalam literatur dan penelitian sebelumnya. Jumlah HPMC dan XG pada level atas dan level bawah dapat dilihat pada Tabel 1.

Tabel 1. Penentuan faktor dan level pada formula

Level	Faktor A (HPMC)	Faktor B (XG)	Total kedua kombinasi (mg)
Bawah	50 mg	50 mg	150 mg
Atas	100 mg	100 mg	150 mg

(Rowe *et al.*, 2009)

Formula tablet lepas lambat teofilin didapatkan dari SLD dengan menggunakan dua komponen matriks berupa HPMC dan XG, formula tablet lepas lambat teofilin dapat dilihat pada Tabel 2.

Tabel 2. Formula sediaan lepas lambat teofilin dengan matriks HPMC dan XG

Formula	Teofilin (mg)	HPMC (mg)	XG (mg)	Laktosa (mg)	Mg Stearat (mg)
1	300	100	50	45	5
2	300	87,5	62,5	45	5
3	300	50	100	45	5
4	300	75	75	45	5
5	300	62,5	87,5	45	5

2.2.2 Granulasi

Teofilin, HPMC, XG serta laktosa dicampur hingga homogen, kemudian ditambahkan aquades ke dalam campuran bahan sambil terus diaduk sehingga diperoleh massa granul yang homogen. Massa granul basah diayak dengan ayakan 10 *mesh* dan dikeringkan dalam oven pada suhu 40°C selama 24 jam. Setelah granul kering diayak lagi menggunakan ayakan nomor 12 *mesh*, kemudian ditambahkan magnesium stearat dan diaduk sampai homogen (Iskandarsyah *et al.*, 2010).

2.2.3 Uji sifat alir granul dan sudut diam

Menurut Lieberman *et al.* (1989) sudut diam dihitung dengan menggunakan metode *fixed funnel* (corong), secara teliti ditimbang serbuk, lalu dibiarkan mengalir bebas dari corong menuju lempeng dan dicatat waktu alir granul. Serbuk dibiarkan mengalir bebas dari corong menuju lempeng. Tinggi (h) dan radius (r) serbuk diukur, lalu sudut diam dihitung dengan menggunakan rumus berikut ini:

$$\text{Sudut diam } (\theta) = \tan^{-1}(h/r) \quad (1)$$

2.2.4 Uji pengetapan

Sejumlah granul dimasukkan pada gelas ukur ukuran 100 mL, lalu dimasukkan kedalam alat pengetap, dan di tap sebanyak 10, 500, 1250 kali. Uji pengetapan dilakukan replikasi 3 kali pada setiap formula. Nilai *tapped density* dapat dihitung dengan menggunakan persamaan (2):

$$T = 100 \left(\frac{V_o - V_f}{V_o} \right) \quad (2)$$

(Depkes RI., 2014)

2.2.5 Pencetakan tablet

Campuran bahan yang telah dicampur homogen dan dalam bentuk granul ditablet dengan menggunakan mesin tablet dengan berat tablet 500 mg, dengan tekanan kompresi yang sama.

2.2.6 Uji keseragaman bobot

Sejumlah 30 tablet ditimbang satu per satu, lalu dihitung bobot rata-rata sebagai X, simpangan baku (SD), dan dihitung nilai CV dengan menggunakan persamaan (3).

$$CV = \frac{SD}{X} \times 100 \quad (3)$$

(Depkes RI., 1995)

2.2.7 Uji kekerasan tablet

Lima tablet diambil secara acak, diletakkan pada alat uji kekerasan dan diukur kekerasan tablet, lalu dihitung rata-rata dan simpangan baku.

2.2.8 Uji kerapuhan tablet

Dua puluh tablet bebas debu ditimbang seksama, lalu dimasukkan kedalam uji kerapuhan. Alat dijalankan selama 4 menit, dengan 25 putaran/menit, lalu tablet dikeluarkan dari alat, dibebaskan lagi dan ditimbang dengan seksama (Voigt, 1984). Presentase kerapuhan dapat ditetapkan dengan menggunakan rumus (4).

$$F = [(W_0 - W) / W_0] \times 100 \quad (4)$$

2.2.9 Pembuatan larutan dapar fosfat pH 7,4

Lima puluh mililiter KH_2PO_4 0,2 M dicampur dengan 39,1 mL NaOH 0,2 N dan diencerkan dengan air bebas CO_2 hingga 200 mL (Depkes RI, 1979). Kalium dihidrogenfosfat 0,2 M dibuat dengan cara ditimbang serbuk KH_2PO_4 sebesar 27,218 gram lalu dilarutkan dengan aquades bebas CO_2 hingga 1 L, natrium hidroksida 0,2 N dibuat dengan cara ditimbang 8,001 gram NaOH lalu dilarutkan dengan aquades bebas CO_2 hingga 1 L.

2.2.10 Penentuan panjang gelombang maksimum teofilin

Ditimbang 100 mg teofilin secara seksama, lalu dilarutkan dengan larutan penyangga fosfat pH 7,4 sampai 100 mL. Diambil larutan teofilin yang sudah dilarutkan sebanyak 100 μL , dan diencerkan sampai 25 mL dengan menggunakan larutan penyangga fosfat pH 7,4, lalu dimasukkan ke kuvet dan dilakukan pengukuran serapan pada panjang gelombang 250-350 nm, maka akan diketahui panjang gelombang maksimum teofilin (Suprpto *et al.*, 2010).

2.2.11 Pembuatan kurva baku

Dibuat larutan teofilin dengan cara ditimbang 100 mg teofilin lalu dilarutkan dalam larutan dapar fosfat pH 7,4 sampai 250 mL, lalu diambil 50 μL , 80 μL , 110 μL , 140 μL , 170 μL , 200 μL , 230 μL , 260 μL , lalu masing-masing konsentrasi larutan diencerkan dengan larutan dapar fosfat pH 7,4 sampai 10 mL. Seri konsentrasi larutan teofilin diukur serapannya dengan spektrofotometer UV-Vis pada panjang gelombang maksimum teofilin. Kurva regresi linear dibuat antara kadar teofilin dan hasil absorbansinya, dan diperoleh persamaan regresi linear.

2.2.12 Uji keseragaman kandungan tablet

Dilakukan penetapan kadar 10 tablet lepas lambat teofilin masing-masing formula (Depkes RI, 1995), masing-masing tablet digerus sampai membentuk serbuk yang halus. Serbuk tablet ditimbang sebesar 100 mg, lalu dimasukkan ke dalam erlenmeyer 250 mL, ditambahkan larutan dapar fosfat pH 7,4 sebanyak 200 mL, lalu dilakukan pengocokan menggunakan *stirrer* selama 20 menit, ditambahkan larutan dapar fosfat pH 7,4 sampai 250 mL menggunakan labu takar 250 mL, lalu disaring menggunakan kertas saring. Diambil larutan stok teofilin sebanyak 200 μL

dan diencerkan hingga 5 mL, lalu dibaca dengan menggunakan spektrofotometer UV-Vis pada λ maks 272 nm. Serapan digunakan untuk mencari kadar (mg%) dengan menggunakan persamaan kurva baku, sehingga % *recovery* keseragaman kandungan dapat dihitung (District and Pradesh, 2014).

2.2.13 Uji disolusi tablet

Pelepasan tablet dievaluasi dengan menggunakan USP tipe II *paddle*, diputar dengan kecepatan 50 rpm pada suhu $37^{\circ}\text{C} \pm 5^{\circ}\text{C}$. Diambil 900 mL media disolusi, lalu tablet dimasukkan kedalam media disolusi. Diambil 5 mL sampel pada menit ke 5, 10, 15, 30, 60, 90, 120, 150, 180, 210, 240, 270, 300, 330, 360, sampel yang telah diambil setiap waktu diganti dengan medium disolusi dengan volume yang sama. Setelah disaring dan diencerkan, sampel dianalisis menggunakan spektrofotometer UV-Vis pada λ maks 272 nm (District and Pradesh, 2014). Absorbansi dimasukkan kedalam persamaan kurva baku untuk mencari kadar teofilin, sehingga % kadar terdisolusi teofilin dapat dihitung.

2.3 Analisis Data

Evaluasi data terhadap uji granul meliputi kecepatan alir, sudut diam, pengetapan, serta uji fisik tablet meliputi keseragaman bobot, kerapuhan, kekerasan, dan uji disolusi, uji keseragaman kandungan, dilakukan dengan menggunakan program *microsoft excel* lalu dibandingkan dengan persyaratan sesuai literatur. Kemudian data-data tersebut dianalisis dengan menggunakan optimasi SLD, dilakukan dengan memberikan pembobotan sehingga diperoleh formula optimum sesuai yang dikehendaki. Profil kinetika pelepasan teofilin dari matriks dengan model kinetika orde nol dan Higuchi diolah dengan program *microsoft excel*. Hasil dari verifikasi formula dilakukan uji T dengan data prediksi dari SLD menggunakan program SPSS.

3. HASIL DAN PEMBAHASAN

3.1 Hasil Uji Sifat-Sifat Granul

Hasil penelitian uji granul semua formula dapat dilihat pada Tabel 2.

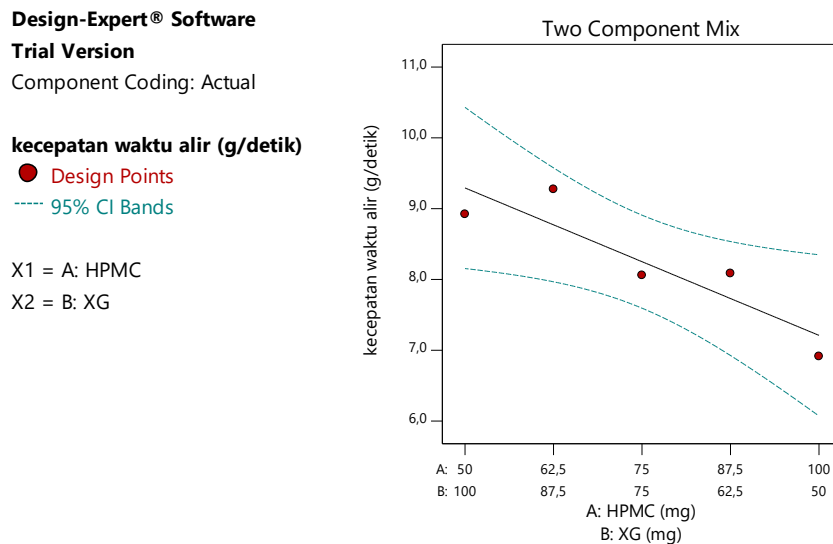
Tabel 2. Hasil uji sifat-sifat granul

Uji	F1	F2	F3	F4	F5
Kecepatan alir (g/dt)	6,9 ±	8,1 ±	8,9 ±	8,1 ±	9,3 ±
	0,17	0,04	0,29	0,32	0,10
Sudut diam (derajat)	38,9 ±	36,9 ±	38,0 ±	33,9 ±	35,2 ±
	1,2	0,9	1,2	1,6	1,6
Pengetapan (%T)	5,3 ±	4,3 ±	4,3 ± 1,2	3,7 ±	4,3 ±
	1,2	1,2		1,2	0,6

*F - Formula

3.1.1 Hasil uji kecepatan alir granul

Hasil uji kecepatan alir pada Tabel 2 menunjukkan bahwa semua formula tidak memenuhi ketentuan persyaratan yang ada yaitu 10 g/dt. Grafik campuran dua komponen terhadap respon kecepatan alir granul dengan model linear dapat dilihat pada Gambar 1.



Gambar 1. Grafik campuran dua komponen terhadap respon kecepatan alir granul

Berdasarkan Gambar 1 dihasilkan bahwa penggunaan HPMC dan XG pada perbandingan (0 : 1) menghasilkan kecepatan alir yang lebih besar dibandingkan dengan penggunaan HPMC dan XG pada perbandingan (1 : 0),

penggunaan XG dengan jumlah lebih banyak dibandingkan HPMC menghasilkan kecepatan alir granul yang paling besar diantara semua formula, penggunaan jumlah HPMC lebih banyak dibandingkan XG menghasilkan kecepatan alir paling kecil diantara semua formula. Hasil persamaan terhadap respon kecepatan alir menggunakan SLD dengan model linear dapat dilihat pada persamaan (5), analisis ANOVA menunjukkan model tersebut signifikan dengan *p-value* kurang dari 0,0500 dan harga *lack of fit* (-).

$$Y=7,21A+9,29B \quad (5)$$

Berdasarkan persamaan (5) diperoleh bahwa koefisien XG lebih tinggi daripada koefisien HPMC sehingga dapat disimpulkan bahwa XG lebih dominan berpengaruh terhadap kecepatan alir. *Xanthan gum* memiliki sifat alir yang lebih baik dibandingkan dengan HPMC (Bhardwaj *et al.*, 2000). Kecepatan alir granul dapat dipengaruhi oleh beberapa faktor diantaranya ukuran dan bentuk partikel, kandungan lembab (Aulton and Summers, 2002).

3.1.2 Hasil uji sudut diam

Berdasarkan hasil penelitian diperoleh bahwa seluruh formula memiliki sudut diam dengan kategori “mudah mengalir”, kategori ini didasarkan pada Tabel 3 (Lieberman *et al.*, 2008):

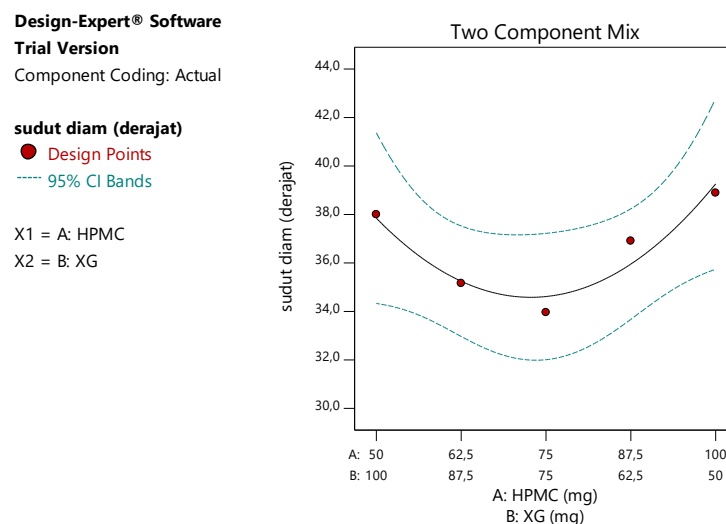
Tabel 3. Kategori sifat alir berdasarkan sudut diam granul tablet lepas lambat teofilin

Sudut diam (derajat)	Sifat alir
25-30	Sangat mudah mengalir
30-40	Mudah mengalir
40-45	Mengalir
>45	Kurang mengalir

Hasil persamaan terhadap respon sudut diam menggunakan SLD dengan model *quadratic* dapat dilihat pada persamaan (6), analisis ANOVA menunjukkan model tersebut tidak signifikan dengan *p-value* 0,0925 dan harga *lack of fit* (-).

$$Y=39,26A+37,85B-15,76AB \quad (6)$$

Berdasarkan persamaan (6) menunjukkan koefisien HPMC lebih tinggi dibandingkan dengan koefisien XG sehingga dapat disimpulkan bahwa pada penggunaan tunggal HPMC lebih dominan terhadap sudut diam. Interaksi kedua bahan bernilai negatif (-15,76) menunjukkan bahwa kombinasi HPMC dan XG mempunyai efek menurunkan sudut diam. Grafik campuran dua komponen terhadap respon sudut diam dengan model *quadratic*, dapat dilihat pada Gambar 2.



Gambar 2. Grafik campuran dua komponen terhadap respon sudut diam granul

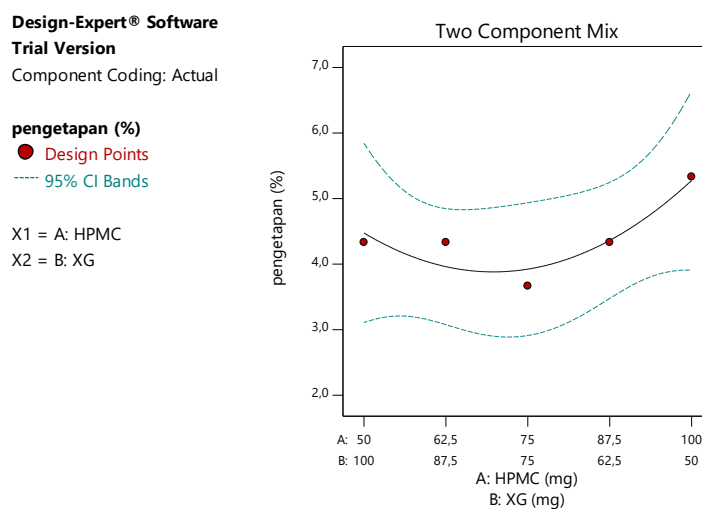
Berdasarkan Gambar 2 penggunaan HPMC sebanyak 75 mg dan XG sebanyak 75 mg menghasilkan sudut diam yang paling kecil diantara semua formula, penggunaan HPMC berlevel tinggi dan XG berlevel rendah menghasilkan sudut diam yang paling besar diantara semua formula, penggunaan XG dengan jumlah lebih banyak dibandingkan HPMC menghasilkan sudut diam sebesar 32,5 derajat. *Xanthan gum* memiliki sifat alir yang lebih baik dibandingkan dengan HPMC (Bhardwaj *et al.*, 2000), sehingga dapat meningkatkan kecepatan alir granul, jika kecepatan alir meningkat maka sudut diam yang dihasilkan semakin kecil.

3.1.3 Hasil Uji Pengetapan

Uji pengetapan dilakukan untuk mengetahui efek ketukan terhadap granul. Granul dikatakan baik jika memiliki nilai pengetapan < 20% (Lieberman *et al.*, 1987). Hasil persamaan terhadap respon pengetapan menggunakan SLD dengan model *quadratic* dapat dilihat pada persamaan (7), analisis ANOVA menunjukkan model tersebut tidak signifikan dengan *p-value* 0,1187 dan harga *lack of fit* (-).

$$Y = 5,28A + 4,48B - 3,81AB \quad (7)$$

Berdasarkan persamaan (7) menunjukkan koefisien HPMC lebih tinggi dibandingkan koefisien XG sehingga pada penggunaan tunggal HPMC berpengaruh lebih dominan terhadap sudut diam. Interaksi kedua bahan bernilai negatif (-3,81) menunjukkan bahwa kombinasi HPMC dan XG mempunyai efek menurunkan nilai pengetapan. Grafik campuran dua komponen terhadap respon pengetapan dengan model *quadratic* dapat dilihat pada Gambar 3.



Gambar 3. Grafik campuran dua komponen terhadap respon pengetapan granul

Berdasarkan Gambar 3 diketahui bahwa penggunaan HPMC dan XG (1:1) menghasilkan nilai pengetapan yang paling kecil diantara semua formula, penggunaan HPMC level tinggi dan XG level rendah menghasilkan nilai pengetapan yang paling besar diantara semua formula, penggunaan XG level tinggi dan HPMC level rendah menghasilkan nilai pengetapan yang lebih kecil dibandingkan formula dengan komposisi HPMC level tinggi dan XG level rendah. Hidroksipropil metilselulosa memiliki sifat alir yang kurang baik (Bolhuis and Chowhan, 2016) sehingga HPMC ditemukan lebih dominan dalam meningkatkan nilai pengetapan, *xanthan gum* memiliki sifat alir yang lebih baik dibandingkan dengan HPMC (Bhardwaj *et al.*, 2000) sehingga XG memiliki peran yang lebih kecil dibandingkan HPMC dalam meningkatkan nilai pengetapan, semakin baik sifat alir maka nilai pengetapan semakin baik pula (Fessihi and Kanfer, 1986).

3.2 Hasil Uji Sifat-Sifat Fisik Tablet

Hasil penelitian uji sifat fisik tablet semua formula dapat dilihat pada Tabel 4.

Tabel 4. Hasil uji sifat-sifat fisik tablet lepas lambat teofilin

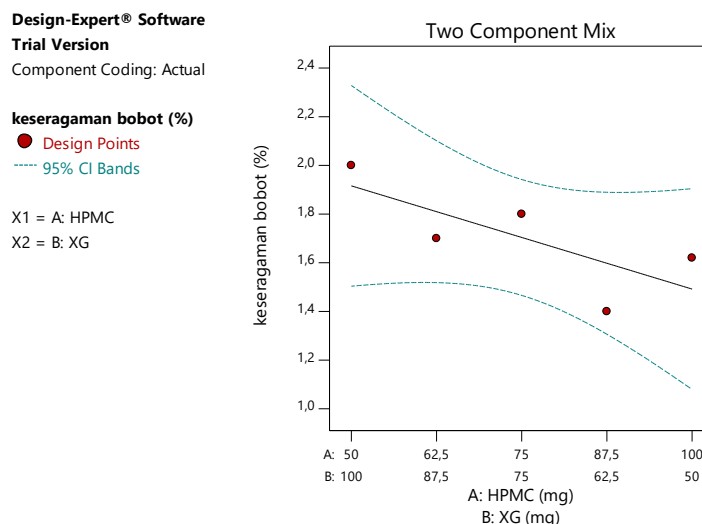
Uji	F1	F2	F3	F4	F5
Bobot tablet	512,2 ± 8,3	505,7 ± 7,2	507,4 ± 10,2	507,2 ± 9,1	514,5 ± 8,9
Keseragaman bobot CV (%)	1,62	1,43	2,01	1,80	1,74
Kekerasan (kg)	14,22 ± 0,76	15,37 ± 0,78	18,74 ± 0,73	15,78 ± 0,78	17,06 ± 0,53
Kerapuhan (%)	0,07 ± 0,02	0,14 ± 0,02	0,15 ± 0,02	0,26 ± 0,11	0,18 ± 0,004
Keseragaman kandungan (%)	95,47	95,55	96,18	94,16	97,57

3.2.1 Keseragaman bobot tablet

Hasil penelitian menunjukkan bahwa masing-masing formula memiliki keseragaman bobot yang baik, hal ini ditunjukkan dengan nilai CV kurang dari 5%, sesuai dengan persyaratan harga CV kurang dari 5% (Lieberman *et al.*, 1989). Nilai CV dapat menunjukkan bahwa bobot tablet semua formula telah seragam. Keseragaman bobot tablet memberikan pengaruh penting terhadap keseragaman kandungan zat aktif. Hasil persamaan terhadap respon keseragaman bobot tablet menggunakan SLD dengan model linier dapat dilihat pada persamaan (8), analisis ANOVA menunjukkan model tersebut tidak signifikan dengan *p-value* 0,1388 dan harga *lack of fit* (-).

$$Y=1,49A+1,92B \quad (8)$$

Berdasarkan persamaan (8) diperoleh bahwa koefisien XG lebih tinggi daripada koefisien HPMC sehingga XG lebih dominan berpengaruh terhadap keseragaman bobot. Grafik campuran dua komponen terhadap respon keseragaman bobot dengan model linear dapat dilihat pada Gambar 4.



Gambar 4. Grafik campuran dua komponen terhadap respon keteragamaan bobot tablet lepas lambat teofilin

Penggunaan HPMC dan XG pada perbandingan (0 : 1) menghasilkan nilai CV yang lebih tinggi dibandingkan dengan penggunaan HPMC dan XG pada perbandingan (1 : 0), hal ini berarti bahwa penggunaan dua komponen secara tunggal XG lebih dominan berpengaruh terhadap keteragamaan bobot. Penggunaan kombinasi HPMC dan XG pada perbandingan berturut-turut 62,5 mg dan 87,5 mg, 75 mg dan 75 mg, 87,5 mg dan 62,5 mg menghasilkan nilai CV yang lebih rendah dibandingkan dengan penggunaan tunggal HPMC dan XG. Keteragamaan bobot tablet dipengaruhi oleh kecepatan alir granul, jika granul memiliki sifat alir baik maka pengisian granul kedalam ruang kompresi akan stabil (Parrott, 1971), berdasarkan data uji kecepatan alir diketahui bahwa XG berperan dominan meningkatkan kecepatan alir, namun pada hasil keteragamaan bobot ini diperoleh data yang berbeda, yaitu semakin banyak XG nilai CV juga semakin tinggi, dengan demikian XG dan kecepatan alir tidak berpengaruh secara langsung terhadap keteragamaan bobot.

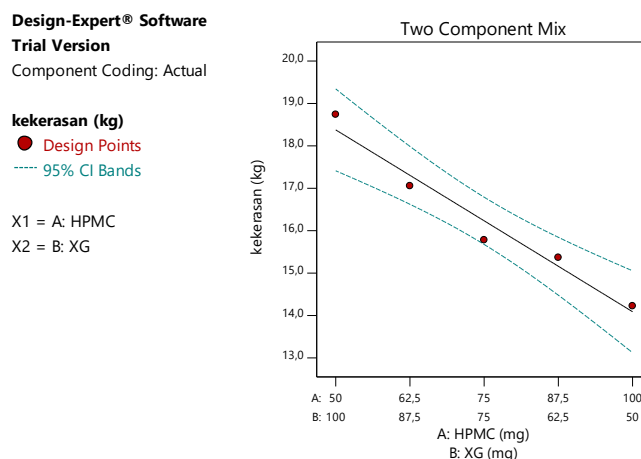
3.2.2 Kekerasan tablet

Hasil penelitian yang tertera pada Tabel 4 menunjukkan bahwa semua tablet memiliki kekerasan sekitar 14-17 Kg, oleh karena itu tablet yang dibuat telah memenuhi persyaratan tablet *sustained release* yaitu 10-20 kg (Parrott, 1971). Dalam penelitian ini HPMC berperan sebagai matriks (*gelling agent*), bahan

pengikat, serta bahan penghancur (Lieberman *et al.*, 1989), sehingga formulasi dilakukan hanya dengan memberikan aquades sebagai pembasah, jika ditambahkan bahan pengikat lain dalam jumlah banyak dikhawatirkan dapat menghambat pelepasan obat yang sangat lama pada uji disolusi. Hasil persamaan terhadap respon kekerasan tablet menggunakan SLD dengan model linier dapat dilihat pada persamaan (9), analisis ANOVA menunjukkan model tersebut signifikan dengan *p-value* 0,0032 dan harga *lack of fit* (-).

$$Y=14,09A+18,38B \quad (9)$$

Berdasarkan persamaan (9) diperoleh bahwa koefisien XG lebih tinggi dibandingkan dengan koefisien HPMC sehingga HPMC lebih dominan berpengaruh terhadap kekerasan tablet. Grafik campuran dua komponen terhadap respon kekerasan tablet dengan model linier dapat dilihat pada Gambar 5.



Gambar 5. Grafik campuran dua komponen terhadap respon kekerasan tablet lepas lambat teofilin

Penggunaan HPMC pada level rendah dan XG pada level tinggi menghasilkan kekerasan tablet paling besar diantara semua formula, penggunaan HPMC pada level tinggi dan XG pada level rendah menghasilkan kekerasan tablet paling rendah diantara semua formula. Kekerasan tablet dipengaruhi oleh tekanan kompresi, sifat bahan-bahan dalam formula (Parrott, 1971). Proses penabletan dilakukan dengan tekanan kompresi yang sama, sehingga faktor yang dominan dalam mempengaruhi kekerasan tablet adalah sifat bahan-bahan formula. *Xanthan gum* memberikan efek yang paling besar dalam meningkatkan kekerasan tablet

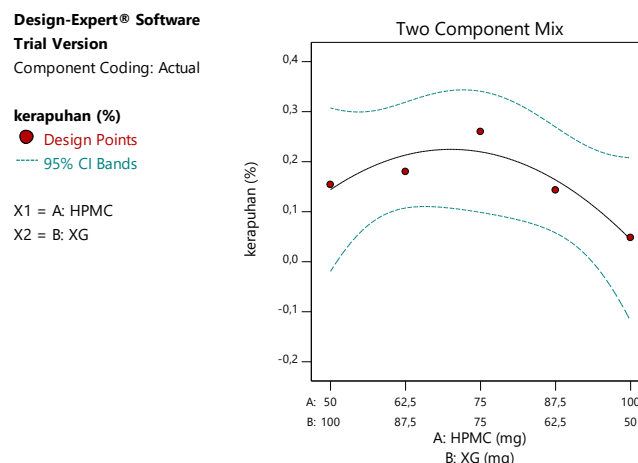
dikarenakan XG memiliki sifat kompresibilitas yang lebih baik dibandingkan HPMC (Iskandarsyah *et al.*, 2010), semakin banyak XG maka kekerasan tablet akan meningkat. Tablet lepas lambat diatur kekerasannya 10-20 Kg untuk mempertahankan tablet selama proses disolusi.

3.2.3 Kerapuhan tablet

Berdasarkan hasil penelitian diperoleh bahwa semua formula tablet memiliki nilai kerapuhan yang baik yaitu kurang dari 1% (Parrott, 1971). Kerapuhan tablet dapat dijadikan tolak ukur untuk melihat ketahanan tablet terhadap tekanan mekanis. Hasil persamaan terhadap respon kerapuhan tablet menggunakan SLD dengan model *quadratic* dapat dilihat pada persamaan (10), analisis ANOVA menunjukkan model tersebut tidak signifikan dengan *p-value* 0,1403 dan harga *lack of fit* (-).

$$Y=0,0445A+0,1441B+0,5017AB \quad (10)$$

Berdasarkan hasil persamaan (10) menunjukkan koefisien XG lebih tinggi dibandingkan dengan koefisien HPMC sehingga pada penggunaan tunggal XG berpengaruh lebih dominan terhadap kerapuhan tablet. Interaksi kedua bahan bernilai positif (+0,5017) menunjukkan bahwa kombinasi HPMC dan XG mempunyai efek meningkatkan kerapuhan tablet. Grafik campuran dua komponen terhadap respon kekerasan tablet dengan model *quadratic* dapat dilihat pada Gambar 6.



Gambar 6. Grafik campuran dua komponen terhadap respon kerapuhan tablet lepas lambat teofilin

Grafik pada Gambar 6 menunjukkan bahwa penggunaan HPMC dan XG pada perbandingan (0 : 1) menghasilkan kerapuhan yang lebih tinggi dibandingkan dengan penggunaan HPMC dan XG pada perbandingan (1 : 0). Penggunaan kombinasi kedua bahan pada perbandingan berturut-turut 62,5 mg dan 87,5 mg, 75 mg dan 87,5 mg dan 87,5 mg dan 62,5 mg menghasilkan nilai kerapuhan yang lebih tinggi dibandingkan dengan penggunaan HPMC dan XG secara tunggal. Berdasarkan data uji kekerasan XG berperan dominan dalam meningkatkan kekerasan dibandingkan HPMC namun hasil uji kerapuhan diperoleh data yang berbeda yaitu semakin banyak XG kerapuhan tablet juga semakin tinggi. Hidroksipropil metilselulosa pada penelitian ini digunakan sebesar 10% - 20%, HPMC pada satu sisi berperan sebagai bahan pengikat namun pada sisi lain dapat digunakan sebagai bahan penghancur (Lieberman *et al.*, 1989), sehingga HPMC pada satu sisi dapat mengurangi kerapuhan tablet namun pada sisi lain dapat meningkatkan kerapuhan tablet, hasil penelitian Suprpto and Setiyadi (2010) penggunaan HPMC lebih dari 16% bobot tablet dapat meningkatkan kerapuhan tablet.

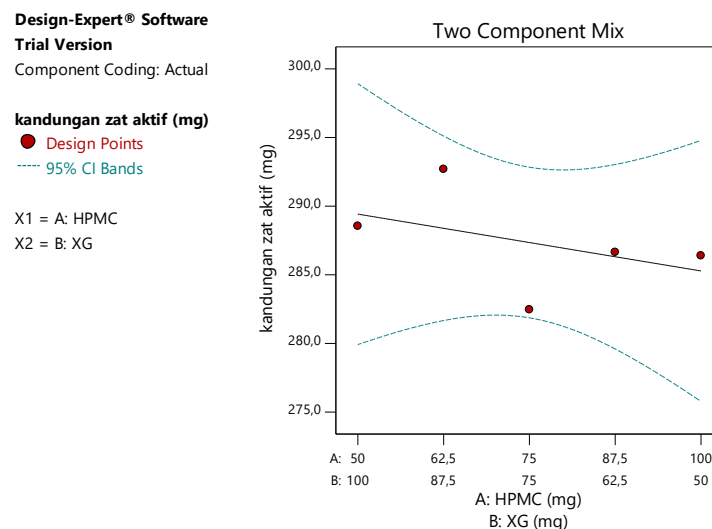
3.2.4 Keseragaman kandungan tablet lepas lambat teofilin

Uji keseragaman kandungan dilakukan untuk mengetahui teofilin tercampur rata dalam semua bagian granul. Hasil penelitian pada Tabel 4 menunjukkan bahwa semua formula memiliki rata-rata keseragaman kandungan sebesar 94,155% - 97,565%, sehingga tablet yang dibuat telah memenuhi persyaratan keseragaman kandungan tablet yang tertera pada Farmakope Indonesia edisi IV yaitu 85%-115% (Depkes RI., 1995). Hasil persamaan terhadap respon keseragaman kandungan tablet menggunakan SLD dengan model linier dapat dilihat pada persamaan (11). Analisis ANOVA menunjukkan bahwa model tersebut tidak signifikan dengan *p-value* 0,4581 dan *lack of fit* (-).

$$Y = 285,28A + 289,42B \quad (11)$$

Berdasarkan hasil persamaan (11) diketahui bahwa koefisien XG lebih tinggi dibandingkan dengan koefisien HPMC. Bahan yang paling dominan berpengaruh terhadap keseragaman kandungan teofilin adalah XG dengan nilai 289,42. Grafik

campuran dua komponen terhadap respon keseragaman kandungan tablet dengan model linier dapat dilihat pada Gambar 7.



Gambar 7. Grafik campuran dua komponen terhadap respon kandungan zat aktif tablet lepas lambat teofilin

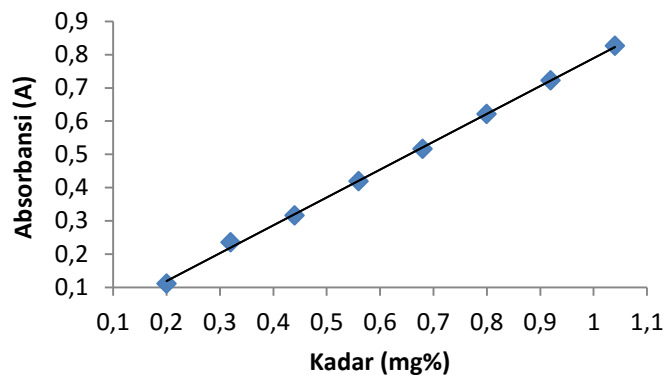
Grafik pada Gambar 7 menunjukkan bahwa penggunaan HPMC dan XG dengan perbandingan yang sama (1:1) menghasilkan keseragaman kandungan teofilin paling rendah diantara semua formula, penggunaan HPMC sebanyak 62,5 mg dan XG sebanyak 87,5 mg menghasilkan keseragaman kandungan teofilin paling tinggi diantara semua formula. Keseragaman kandungan zat aktif tablet dipengaruhi oleh beberapa faktor yaitu zat aktif tidak menyebar merata pada pencampuran serbuk atau pada saat granulasi, zat aktif terpisah dari campuran bahan yang lain, penyimpangan berat tablet (Lachman *et.al.*,1994). *Xanthan Gum* dapat memperbaiki sifat alir granul maka keseragaman bobot semakin meningkat, sehingga XG merupakan bahan yang dominan dalam meningkatkan keseragaman kandungan teofilin.

3.3 Hasil Uji Disolusi Tablet Lepas Lambat Teofilin

3.3.1 Penentuan panjang gelombang serapan maksimum dan kurva baku

Pada penelitian ini diperoleh hasil panjang gelombang maksimum pada 272 nm dengan serapan sebesar 0,279A, didapatkan persamaan kurva baku $Y = 0,8385X - 0,0491$ (X dalam mg%) dengan nilai R^2 0,9992. Persamaan kurva baku dibuat dari

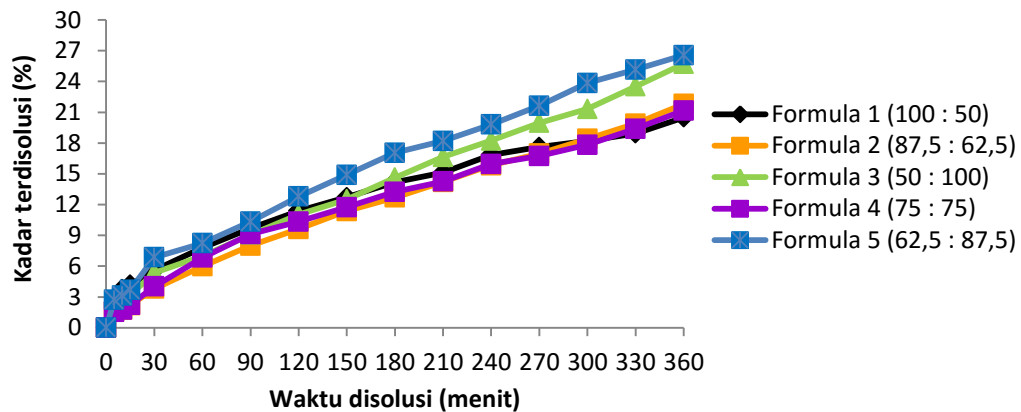
plot hubungan antara konsentrasi teofilin dengan absorbansi seperti pada Gambar 8.



Gambar 8. Kurva baku teofilin hubungan antara absorbansi terhadap konsentrasi teofilin dalam larutan dapar fosfat pH 7,4 pada panjang gelombang 272 nm

3.3.2 Profil pelepasan tablet lepas lambat teofilin

Profil disolusi tablet lepas lambat teofilin dapat dinyatakan dalam persen (%) terdisolusi, waktu disolusi yang lama dapat meningkatkan kadar terdisolusi obat (Taufikurrahmi *et al.*, 2017). Uji disolusi dilakukan dengan menggunakan medium dapar fosfat pH 7,4 yang dimaksudkan untuk mewakili cairan usus. Hasil uji pelepasan obat dilakukan dengan menggunakan 3 sampel tablet pada setiap formula, pelepasan obat tercepat terjadi pada formula 5 dengan HPMC sebesar 62,5 mg dan XG sebesar 87,5 mg dengan obat terdisolusi 26,57% selama 6 jam, pelepasan obat terlama terjadi pada formula 1 dengan HPMC sebesar 100 mg dan XG sebesar 50 mg dengan obat terdisolusi yaitu 20,50% selama 6 jam. Profil disolusi tablet lepas lambat teofilin semua formula dibuat plot hubungan antara kadar terdisolusi dengan waktu disolusi seperti pada Gambar 9.

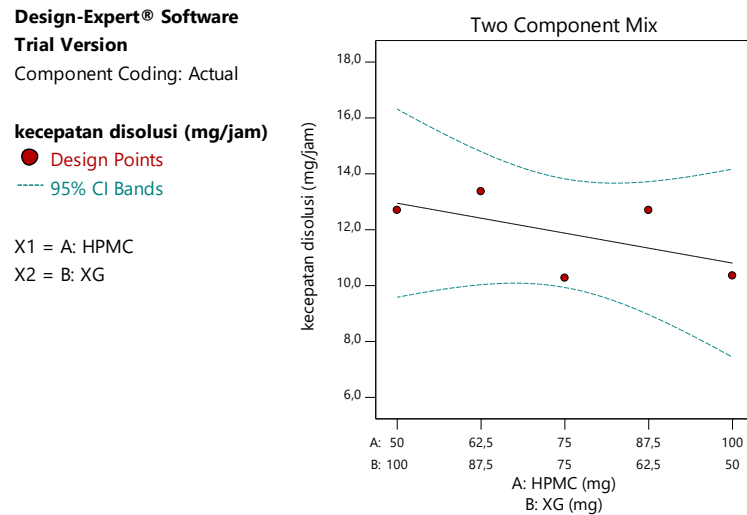


Gambar 9. Kurva kadar terdissolusi (%) tablet teofilin lepas lambat terhadap waktu (menit)

Berdasarkan Gambar 9 formula dengan komponen HPMC lebih besar daripada XG menghasilkan pelepasan obat yang lama, formula dengan komponen HPMC lebih sedikit daripada XG menghasilkan pelepasan obat yang lebih cepat dibandingkan formula dengan komponen HPMC lebih besar daripada XG dikarenakan HPMC merupakan bahan matriks hidrofilik yang memiliki viskositas tinggi, membentuk lapisan gel yang sulit terkikis oleh medium disolusi, XG merupakan bahan matriks hidrofilik yang bersifat mudah larut air, mengembang ketika berinteraksi dengan medium disolusi, dan mudah tererosi (Iskandarsyah *et al.*, 2010). Hasil persamaan terhadap respon kecepatan disolusi tablet menggunakan SLD dengan model linier dapat dilihat pada persamaan (12), analisis ANOVA menunjukkan bahwa model tidak signifikan dengan *p-value* 0,3028.

$$Y=10,81A+12,95B \quad (12)$$

Berdasarkan persamaan (12) menunjukkan bahwa XG memiliki koefisien yang lebih tinggi dibandingkan koefisien HPMC, sehingga XG lebih dominan berpengaruh terhadap kecepatan disolusi tablet.. Grafik campuran dua komponen terhadap respon kecepatan disolusi tablet dengan model linear dapat dilihat dapat dilihat pada Gambar 10.



Gambar 10. Grafik campuran dua komponen terhadap respon kecepatan disolusi tablet lepas lambat teofilin

Penggunaan HPMC pada level rendah dan XG pada level tinggi meningkatkan kecepatan disolusi, penggunaan HPMC pada level tinggi dan XG pada level rendah menurunkan kecepatan disolusi. Hal ini sesuai dengan hasil penelitian Iskandarsyah *et al.* (2010) bahwa penggunaan kombinasi matriks HPMC : XG (4:1) menghasilkan pelepasan obat yang sedikit dan penggunaan HPMC : XG (1:4) menghasilkan pelepasan obat yang besar.

3.3.3 Model Kinetika Orde Nol

Grafik hubungan kadar terdisolusi obat terhadap waktu dapat dilihat pada Gambar 9, nilai persamaan kinetika orde nol kadar terdisolusi obat terhadap waktu masing-masing formula pada Tabel 5 menunjukkan bahwa semua formula mengikuti kinetika orde nol dikarenakan semua formula memiliki nilai $r^2 > 0,900$ dan $r > r$ tabel, hal ini berarti pelepasan obat dari matriks tablet dalam waktu tertentu tidak tergantung pada kadar awal obat, jika harga koefisien korelasi (r) dari persamaan garis jumlah kadar terdisolusi (%) terhadap waktu dan akar waktu lebih besar dibandingkan dengan nilai r tabel ($N-2= 14$, taraf kepercayaan 95%) yaitu 0,4973, maka persamaan antara kadar terdisolusi (%) terhadap waktu dan akar waktu adalah linier (Iriawan, 2013). Kombinasi bahan matriks HPMC dan XG saling berinteraksi membentuk tablet yang kompak sehingga mampu mempertahankan bentuk tablet tetap utuh selama uji disolusi dilakukan, dan dapat mengontrol

pelepasan obat secara perlahan-lahan. Keuntungan penggunaan XG dibandingkan dengan HPMC yaitu pelepasan obat diawal uji disolusi kemungkinan tidak terjadi, memperlambat pelepasan obat, dan memberikan kinetika pola pelepasan mengikuti orde nol (Bhardwaj *et al.*, 2000). Persamaan pelepasan teofilin kinetika orde nol dari matriks tablet pada Tabel 5.

Tabel 5. Persamaan kinetika orde nol pelepasan teofilin dari matriks tablet

Formula	Persamaan kinetika orde nol	Nilai r^2	Nilai r	r tabel	Keterangan
F 1	$Y = 0,0512x + 3,6123$	0,9502	0,9748	(N-2 = 14	Linier
F 2	$Y = 0,0572x + 1,7909$	0,9875	0,9937	Taraf	Linier
F 3	$Y = 0,0659x + 2,2975$	0,9897	0,9948	kepercayaan	Linier
F 4	$Y = 0,055x + 2,2308$	0,9707	0,9852	95%), nilai	Linier
F 5	$Y = 0,069x + 3,2074$	0,9784	0,9891	$r = 0,4973$	Linier

3.3.4 Model Higuchi

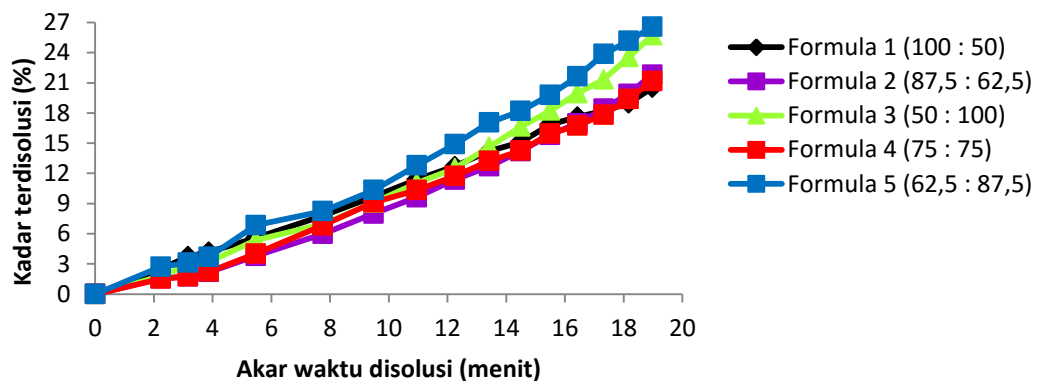
Pelepasan obat mengikuti model Higuchi adalah obat yang dilepaskan tergantung pada akar waktu disolusi dan menjelaskan pola pelepasan obat dari matriks melalui mekanisme difusi. Persamaan model Higuchi pelepasan teofilin dari matriks tablet pada Tabel 6 menunjukkan bahwa semua formula memiliki nilai r^2 diantara 0,9757-0,9981.

Tabel 6. Persamaan kinetika model Higuchi pelepasan teofilin dari matriks tablet

Formula	Persamaan model Higuchi	Nilai r^2	Nilai r	r tabel	Keterangan
Formula 1	$Y = 1,0589x + 0,023$	0,9981	0,9990	(N-2 = 14	Linier
Formula 2	$Y = 1,1504x + 1,9275$	0,9815	0,9907	Taraf	Linier
Formula 3	$Y = 1,3202x + 1,9304$	0,9757	0,9878	kepercayaan	Linier
Formula 4	$Y = 1,1227x - 1,5082$	0,9911	0,9955	95%), nilai	Linier
Formula 5	$Y = 0,069x + 3,2074$	0,9874	0,9937	$r = 0,4973$	Linier

Berdasarkan Tabel 5 dan Tabel 6 menunjukkan bahwa terdapat dua mekanisme yaitu difusi dan erosi yang mengontrol pelepasan teofilin dari tablet lepas lambat. Mekanisme difusi lebih dominan terjadi pada formula 1 (100 mg : 50

mg), 4 (75 mg : 75 mg), 5 (62,5 mg : 87,5 mg) dikarenakan nilai r persamaan model Higuchi lebih besar daripada nilai r persamaan orde nol dan matriks HPMC membentuk lapisan gel yang sulit terkikis oleh pelarut dan sulit mengalami erosi karena memiliki viskositas tinggi (Siswanto and Soebagyo, 2006). Mekanisme erosi lebih dominan terjadi pada Formula 2 (87,5 mg : 62,5 mg) dan formula 3 (50 mg : 100 mg) dikarenakan nilai r persamaan orde nol lebih besar daripada nilai r persamaan model Higuchi, dan matriks XG bersifat mudah larut air, mengembang ketika berinteraksi dengan medium disolusi, dan mudah tererosi (Iskandarsyah *et al.*, 2010). Grafik hubungan kadar terdisolusi obat terhadap akar waktu dapat dilihat pada Gambar 11.



Gambar 11. Kurva kadar terdisolusi (%) tablet teofilin lepas lambat terhadap akar waktu (menit)

Kinetika model Higuchi dapat dirumuskan dalam persamaan (13) (Hadi *et al.*, 2012):

$$Q_t = K_h \cdot t^{1/2} \quad (13)$$

Keterangan: Q adalah jumlah obat yang dilepaskan dalam waktu tertentu, $t^{1/2}$ adalah akar waktu dan K_h adalah konstanta laju pelepasan. Pelepasan obat dikatakan mengikuti model Higuchi apabila plot hubungan kadar terdisolusi (%) linier dengan akar waktu (menit).

3.4 Penentuan formula optimum tablet lepas lambat teofilin metode *simplex lattice design* dengan *software design-expert*

Pada Tabel 7 dicantumkan kriteria masing-masing respon untuk menentukan formula optimum tablet lepas lambat teofilin metode SLD. Penentuan kriteria dilakukan berdasarkan parameter dari referensi masing-masing respon.

Tabel 7. Kriteria penentuan formula optimum tablet lepas lambat teofilin dengan metode *simplex lattice design*

Respon	Kriteria	Important	Batas atas dan batas bawah
Kecepatan alir granul	None	+++	6,915 dan 9,275
Sudut diam	Minimize	+++	34 dan 39
Pengetapan	Minimize	+++	3,667 dan 5,3333
Keseragaman bobot	Minimize	+++	1 dan 4
Kerapuhan	Minimize	+++	0,048 dan 0,8
Kekerasan	In range	+++	10 dan 20
Kandungan zat aktif	In range	+++	285 dan 315
Kecepatan disolusi	Maximize	+++	10,2717 dan 13,368

Hasil optimasi oleh program SLD memberikan 1 formula *solution* berdasarkan kriteria dan pembobotan masing-masing respon yaitu HPMC (67,53 mg) dan XG (82,47 mg) dengan nilai *desirability* 0,765 dan prediksi hasil formula optimum. Nilai *desirability* adalah nilai fungsi tujuan optimasi yang menunjukkan kemampuan program SLD untuk mencapai keinginan berdasarkan kriteria dan pembobotan yang diberikan, nilai *desirability* memiliki kisaran antara nol sampai satu, semakin mendekati nilai 1 maka kemampuan program untuk mencapai hasil yang diinginkan semakin sempurna (Nurmiah *et al.*, 2013), diperoleh satu prediksi formula optimum tablet lepas lambat teofilin dengan menggunakan metode SLD seperti pada Tabel 8.

Tabel 8. Hasil prediksi formula optimum tablet lepas lambat teofilin metode SLD

Respon	Prediksi 1 (HPMC : XG = 67,5293 mg : 82,4707 mg)
Kecepatan waktu alir (g/dt)	8,6
Sudut diam (derajat)	34,8
Pengetapan (%T)	3,9
Keseragaman bobot (CV)	1,8
Kerapuhan (%)	0,2
Kekerasan (Kg)	16,9
Kandungan zat aktif (mg)	288,0
Kecepatan disolusi (mg/jam)	12,2

3.5 Hasil verifikasi formula optimum tablet lepas lambat teofilin berdasarkan *simplex lattice design*

Verifikasi dilakukan dengan membuat formula prediksi yaitu dengan komponen HPMC dan XG sebesar 67,53 mg dan 82,47 mg, lalu dilakukan uji granul dan uji fisik, keseragaman kandungan serta uji disolusi tablet. Hasil verifikasi formula optimum dibandingkan dengan hasil prediksi formula optimum dengan menggunakan *one sample t-test* program SPSS untuk mengetahui perbedaan hasil pengamatan dengan hasil prediksi. Hasil verifikasi dan hasil prediksi formula optimum tablet lepas lambat teofilin dapat dilihat pada Tabel 9.

Tabel 9. Hasil uji t antara nilai prediksi dan verifikasi formula optimum tablet lepas lambat teofilin

Uji	Verifikasi	Prediksi	Signifikasi	Kesimpulan
Kecepatan alir (g/dt)	7,7	8,6	0,027	<i>Significant</i>
Sudut diam (derajat)	37,1	34,8	0,022	<i>Significant</i>
Pengetapan (%T)	3,7	3,9	0,556	<i>Not Significant</i>
Keseragaman bobot (CV)	1,8	1,8	-	-
Kekerasan (Kg)	16,5	16,9	0,064	<i>Not Significant</i>

Tabel 9. Lanjutan

Kerapuhan (%)	0,1	0,2	0,012	<i>significant</i>
Kandungan zat aktif (mg)	272,2	288,0	-	-
Kecepatan disolusi (mg/jam)	11,4	12,2	0,102	<i>Not Significant</i>

Nilai signifikansi pengetapan, kekerasan, kecepatan disolusi menunjukkan nilai signifikansi $> 0,05$ yang berarti antara hasil verifikasi dan prediksi berbeda tidak signifikan sehingga data uji tersebut dapat dipercaya atau valid. Pada uji kecepatan alir, sudut diam, kerapuhan menunjukkan nilai signifikansi $< 0,005$ yang berarti antara hasil verifikasi dan prediksi berbeda signifikan sehingga data uji tersebut tidak valid, namun demikian sudut diam yang diperoleh bersifat mudah mengalir dan data kerapuhan pengamatan sesuai dengan literatur yaitu kurang dari 1%. Hasil uji keseragaman bobot dan kandungan zat aktif tidak bisa dibandingkan, hal ini dikarenakan pada uji ini tidak dilakukan pengulangan uji. Hasil keseragaman bobot dan kandungan zat aktif pada pengamatan telah memenuhi persyaratan sesuai Farmakope Indonesia edisi IV.

4. PENUTUP

KESIMPULAN

Berdasarkan penelitian yang telah dilakukan, dapat disimpulkan bahwa semakin banyak XG dibandingkan HPMC yang digunakan dalam formula dapat meningkatkan kecepatan alir, kekerasan tablet, keseragaman bobot, keseragaman kandungan dan kecepatan disolusi. Interaksi HPMC dan XG menurunkan sudut diam, kombinasi HPMC dan XG meningkatkan kerapuhan tablet. Semua formula memiliki keseragaman kandungan sesuai dengan persyaratan dalam Farmakope Indonesia edisi keempat. Semakin banyak HPMC pelepasan obat dari matriks tablet semakin lambat, kombinasi HPMC dan XG menghasilkan pola pelepasan mengikuti kinetika orde nol dan model Higuchi. Dihasilkan 1 prediksi formula optimum tablet lepas lambat teofilin yang disarankan yaitu dengan komponen HPMC sebesar 67,53 mg dan XG sebesar 82,47 mg.

PERSANTUNAN

Ucapan terima kasih yang sebesar-besarnya saya sampaikan kepada bapak Suprpto, M.Sc., Apt. Selaku pembimbing utama, ibu, bapak, eyang kakung saya tercinta yang telah memberikan dukungan baik finansial maupun spiritual.

DAFTAR PUSTAKA

- Aulton, E.M., and Summers, M., 2002, Granulation, in Aulton, M., *Pharmaceutics The science of Dosage Form Design*, 2nd Edition, Churchill Livingstone, Spain.
- Bharwadj, T.R., Kanwar, M., Lal, R., Gupta, A., 2000, Natural Gum and Modified Natural Gums as Sustained-Release Carriers, *Drug Development and Industrial Pharmacy*, 26(10), 1025-1038.
- Bolhius, G. K., and Chowhan, Z.T., 1996, Material for Direct Compaction, in Alderborn, G., and Nystrom, C., *Pharmaceutical Powder Compaction Technology*, Marcel Dekker., New York, 438-439.
- BPOM, 2008, *Informatorium Obat Nasional Indonesia*, Badan Pengawas Obat dan Makanan Republik Indonesia, Jakarta.
- Chaudhary H., Patel B., Patel D. and Patel C., 2012, Optimization of Theophylline Sustained Release Tablets Using 3² Full Factorial Design and Response Surface Analysis, *Indian Journal of Novel Drug Delivery*, 4 (2), 163–171.
- Collet, J., and Moreton, C., 2013, Modified-release Peroral Dosage Form, dalam Aulton, M.E., *Pharmaceutics: The Science Of Dosage Form Design*, Tablets, Curchill Livingstone, Edinburg-London-New York-Philadelphia-St Louis Sydney-Toronto, 289-305.
- Departemen Kesehatan Republik Indonesia, 1979, *Farmakope Indonesia Edisi III*, Departemen Kesehatan Indonesia, Jakarta.
- Departemen Kesehatan Republik Indonesia, 1995, *Farmakope Indonesia Edisi IV*, Departemen Kesehatan Indonesia, Jakarta.
- Departemen Kesehatan Republik Indonesia, 2004, *Farmakope Indonesia Edisi V*, Departemen Kesehatan Indonesia, Jakarta.
- District G. and Pradesh A., 2014, Formulation and Evaluation of Theophyllin Controlled Release Matrix Tablets by Using Natural Gums, *International Journal Of Pharmaceutical Science Review And Research*, 27 (33), 183–187.
- Fassihi, A. R., and Kanfer, I., 1986, Effect of Compresibility and Powder Flow Properties on Tablet Weight Variation, *Drug Development Industrial Pharmacy*, Marcel Dekker Inc, Afrika.
- Gohel M.C. and Panchal M.K., 2002, Novel Use of Similarity Factors f^2 and S_d for the Development of Diltiazem HCl Modified-Release Tablets Using a 3² Factorial Design, *Drug Development And Industrial Pharmacy*, 28 (1), 77–

- Iriawan B.A., Saifullah, T. N., Suprpto, 2013, Optimasi Kombinasi Matriks Hydroxypropyl Methylcellulose dan Xanthan Gum Untuk Formula Tablet Kaptopril Lepas Lambat Dengan Sistem Floating, *Skripsi*, Fakultas Farmasi, Universitas Muhammadiyah Surakarta, Surakarta.
- Iskandarsyah, Sutrio and Hayati D., 2010, Pengaruh Kombinasi Hidroksipropil Metilselulosa-Xanthan Gum sebagai Matriks pada Profil Pelepasan Tablet Teofilin Lepas Terkendali, *Majalah Ilmu Kefarmasian*, Vol. VII, No. 3, 58-70.
- Jackson C. and Ofoefule S., 2011, Use of Xanthan Gum and Ethylcellulose in Formulation of Metronidazole for Colon Delivery, *Journal Of Chemical And Pharmaceutical Research*, 3 (2), 11–20.
- Lachman, L., and Lieberman, H. A., 1994, *Teori dan Praktek Farmasi Industri Edisi Kedua*, UI Press, Jakarta.
- Lachman L., Lieberman and Herbert A., 2008, *Pharmaceutical Dosage Form:Tablets*, Pharmaceutical press, New York.
- Lieberman H.A., Lachman L. and Schwartz J.B., 1989, *Pharmaceutical Dosage Forms: Tablets Volume 1 second Edition*, Marcel Dekker, Inc., New York.
- Nurmiah S., Syarief R., Sukarno, Peranginangin R. and Nurtama B., 2013, Application of Response Surface Methodology in The Optimization of Process Conditions of Alkali Treated Cottonii (ATC) Processing, *JPB Kelautan dan Perikanan*, 9–22.
- Parrott, E.L., 1971, *Pharmaceutical Technology Fundamental Pharmaceutics*, Edisi III, Burgess Publishing Company, Minneapolis.
- Rowe R.C., Sheskey P.J. and Quinn M.E., 2009, *Handbook of Pharmaceutical Excipients Sixth edition*, Pharmaceutical Press, UK.
- Siswanto A. and Soebagyo S., 2006, Optimasi Formula Sediaan Tablet Lepas Lambat Teofilin Dengan Bahan Matrik HPMC, Na CMC, dan *xanthan gum*, *Majalah Farmasi Indonesia*, 17 (3), 143–148.
- Suprpto, Lupitaningrum, D.M., Sulaiman, T.N.S., 2010, Optimasi Tablet Sustained Release Teofilin dengan Kombinasi Matrik Etilselulosa 22cP dan Hidroksipropil Metilcelulosa, *Skripsi*, Fakultas Farmasi: Universitas Muhammadiyah Surakarta.
- Suprpto, and Setiyadi, G., 2010, Formulasi Sediaan Tablet Matriks *Sustained Release* Teofilin: Studi Optimasi Pengaruh Tekanan Kompresi dan Matriks Etilselulosa dan HPMC dengan Model *Factorial Design*, *Jurnal Penelitian Sains dan Teknologi*.
- Taufikurrahmi, Kharimah, H., Fatmawati, H.D., Hidayatullah, S., Chabib, L., 2017, Pengaruh Variasi Bahan Penghancur terhadap Sifat Fisikokimia dan Disolusi Tablet Aminofilin sebagai Terapi Asma, *Jurnal Pharmascience*,

4(1), 74-84.

Voigt, Rudolf, 1984, *Buku Pelajaran Teknologi Farmasi*, Gadjah Mada University Press, Yogyakarta.